ITEM 074 : PSYCHOTROPES

Psychotrope = toute substance chimique d'origine naturelle ou artificielle susceptible de modifier l'activité mentale sans préjuger du type (**Définition Delay et Deniker**).
Les principales classes sont : les antipsychotiques, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les anxiolytiques, les hypnotiques, les psychostimulants.
Il existe des règles de prescription. Une éducation thérapeutique est indispensable.
Épidémiologie : ¼ personne prend un psychotrope au moins une fois par an. 1/10 régulièrement (> 3 mois).
Les **anxiolytiques** et les **hypnotiques sont les plus prescrits** (10 % régulièrement des anxiolytiques et 6 % des hypnotiques).
¾ des usagers de benzodiazépine en prennent trop longtemps (6 mois), alors que les antidépresseurs sont interrompus trop tôt.
Antidépresseurs au moins une fois par an : 8 %.
Antipsychotiques : 2 %.
½ patient de plus de 70 ans se voit prescrire un anxiolytique ou un hypnotique au long cours.
Les **femmes** prennent deux fois plus de psychotropes que les hommes.

ANTIDÉPRESSEURS

Antidépresseur : action sur les troubles dépressifs, élargie au traitement des troubles anxieux.
- **Imipraminique (tricyclique ou non)** : inhibition de la recapture pré-synaptique des monoamines (sérotonine, noradrénaline, dopamine).
- **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** (ISRS).
- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline** (IRSNA).
- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase** (IMAO), sélectifs ou non de la MAO-A : inhibition du catabolisme intracellulaire des monoamines, réversible ou irréversible.
- Autres : . **α2-bloquant pré-synaptique** (↗ la libération synaptique de noradrénaline et sérotonine) : **mirtazapine**, **miansérine.**
. **Modulateur glutamatergique** : **tianeptine.**
. **Agoniste mélanotinergique et antagoniste 5HT2-C** : **agomélatine.**

PHARMACOLOGIE	Mode d'action	- Action principale : ↗ concentration synaptique de monoamines = noradrénaline, sérotonine, dopamine. - Effets collatéraux : . **Antihistaminique** : **sédation, prise de poids.** . **α-adrénolytique** : **sédation, hypotension, trouble de l'érection/éjaculation.** . **Anticholinergique** : **effets atropiniques.** + **Tricyclique** : effet cardiotrope **stabilisateur de membrane** (*quinidine-like*) et **↘ seuil épileptogène.**			
	Pharmaco-cinétique	- Administration orale (aucun intérêt des autres modes d'administration). - Demi-variable selon la molécule : courte pour les IMAO, très courte pour l'agomélatine. - **Effet de 1er passage hépatique** : important pour les imipraminiques, moindre pour les ISRS. - **Catabolisme hépatique** par les isoenzymes du cytochrome P450. - **Inhibiteurs enzymatiques** pour certaines molécules : **fluoxétine**, **paroxétine**, **fluvoxamine**…			
CLASSIFICATION	Effet	- **Antidépresseur psychostimulant** (ou psychotonique) = lutte contre le ralentissement psychomoteur, mais peut majorer une anxiété : **fluoxétine.** - **Antidépresseur intermédiaire** (spectre thérapeutique variable) : **escitalopram**, **paroxétine**, **ISRNA.** - **Antidépresseur sédatif** (↘ anxiété) : **mirtazapine**, **miansérine, amitriptyline, doxépine, maproptiline**.			
	Pharmacologie	- **Antidépresseur spécifique** : sérotoninergique, noradrénergique ou dopaminergique. - **Antidépresseur non spécifique** : sérotoninergique (5HT) et noradrénergique (NA) à des degrés variables.			
	Imipraminique Tricyclique	Sédatif	Non spécifique 5HT > NA	**Amitriptyline** Laroxyl®	**Anticholinergiques** ++ (surtout l'amitriptyline) **Antihistaminique** ++ **α-adrénolytique** ++ + stabilisateur de membrane + ↘ seuil épileptogène
			Spécifique NA	**Maproptiline**	
		Intermédiaire	Non spécifique 5HT > NA	**Clomipramine** Anafranil®	
	ISRS	Stimulant	Spécifique 5HT	**Fluoxétine** Prozac®	→ Pas ou peu d'effet anticholinergique, antihistaminique ou α-adrénolytique
		Intermédiaire	Spécifique 5HT	**Escitalopram** Seroplex® **Paroxétine** Deroxat® **Sertraline** Zoloft® **Fluvoxamine** **Citalopram**	
	IRSNA	Intermédiaire	Non spécifique 5HT > NA	**Venlafaxine** Effexor® **Duloxétine** Cymbalta®	
	IMAO	Désinhibiteur	Non spécifique Dopamine, 5HT, NA	Non sélectif : **iproniazide** Sélectif A : **moclobémide**	→ Pas ou peu d'effet anticholinergique, antihistaminique ou α-adrénolytique

	Autres molécules	Intermédiaire	Glutamatergique	**Tianeptine**	
			5HT + agoniste mélatoninergique	**Agomélatine** Valdoxan®	
		Sédatif	Non spécifique 5HT = NA	**Miansérine** **Mirtazapine** Norset®	Effet antihistaminique et α-adrénolytique
PRESCRIPTION	Règles de prescription	Initiation	- Généralement non en urgence. - En 1re intention : **ISRS** ou **IRSNA** ou éventuellement de classe « autre ». - Choix en fonction de l'AMM : **sédatif** si trouble anxieux (prise le soir) ou **intermédiaire** si trouble dépressif isolé. - Posologie efficace d'emblée (ISRS) ou rapidement progressive (imipraminique, IMAO). - Chez le sujet âgé : début à mi-posologie, augmentation progressive. - TOC : posologie plus élevée, mais débuter à dose faible avec augmentation progressive. - **Dosage sanguin** : en cas de réponse insuffisance, d'effets indésirables, d'intoxication ou de doutes sur l'observance du traitement. - **Hypnotique** et **anxiolytique** non systématique en prévention du syndrome de levée d'inhibition, indiqué comme traitement symptomatique les 1ers jours.	
		TTT d'entretien	- Traitement et posologie ayant permis la sortie de l'épisode dépressif. - Privilégier la monothérapie.		
		Arrêt du traitement	- **6 à 8 mois après rémission** d'un 1er trouble dépressif caractérisé. - Traitement au long cours en cas de trouble dépressif récurrent et/ou anxieux. - Diminution progressive de posologie pour éviter un **syndrome d'arrêt** : anxiété, irritabilité, troubles du sommeil (cauchemars), sensation vertigineuse, troubles de l'équilibre, syndrome pseudo-grippal.		
	Indication	- **Trouble de l'humeur** : épisode dépressif caractérisé, trouble dépressif récurrent. - **Trouble anxieux :** généralisé, trouble panique, trouble phobique, trouble de stress post-traumatique, trouble obsessionnel compulsif, trouble anxiété sociale (phobies sociales). - Autres : **troubles du sommeil** (insomnie, énurésie, narcolepsie), **douleurs neuropathiques** (imipraminique, IRSNA), **céphalées rebelles et migraines** (imipraminique, IMAO).			
	Non-indication	- **Symptômes dépressifs** : . Symptômes isolés, en nombre insuffisant ou sur une durée < 15 jours. . Épisode dépressif caractérisé d'intensité légère (en 2de intention ou en première intention si pas d'accès à une psychothérapie). - **Trouble bipolaire :** parfois possible dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé modérée/sévère, sous thymorégulateur, et non au long cours. - **Troubles anxieux** : symptômes isolés ou en nombre ou durée insuffisante pour remplir les critères diagnostiques, phobie simple et agoraphobie isolée. - **Addiction à l'alcool** : indiqué si persistance des symptômes dépressifs > **3 à 6 semaines** du sevrage.			
	Contre-indication absolue	- **Association d'IMAO et d'un autre antidépresseur : risque de syndrome sérotoninergique.** - **Hypersensibilité connue.** + Imipraminique : . Effet cardiaque : **IDM récent** ou **coronaropathie non stabilisée, insuffisance cardiaque décompensée, trouble du rythme cardiaque**. . Effet anticholinergique : **glaucome à angle fermé**, **adénome prostatique**. + IMAO : **HTA, phéochromocytome, AVC, polynévrite.** + Agomélatine : **insuffisance hépato-cellulaire.**			
	Contre-indication relative	- **Grossesse/allaitement** : selon le rapport bénéfice/risque, **privilégier un ISRS ou un tricyclique.** - **Insuffisance hépatique** et **insuffisance rénale** : ajustement des posologies. + Imipraminique : . **Épilepsie (abaisse le seuil épileptogène).** . **Trouble démentiel.** . **Sujet âgé > 75 ans.** + IMAO non sélectifs : **alimentation riche en tryptophane** et **tyramine** (fromage fermenté, sauce soja, hareng en saumure, bière, vin…)			
	Interactions médicamen-teuses	- **Tabac, alcool** : ↘ les concentrations d'antidépresseur. - **Inhibiteur enzymatique** (cytochrome P450) : **fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine.** - Potentialisation par **liaisons aux protéines plasmatiques** (AVK…) : **paroxétine, fluoxétine.** + Imipraminique : . Baisse de concentration des barbituriques. . Potentialisation : anticholinergique, inhibiteur calcique, anti-arythmique, anticoagulant.			
	Bilan pré-thérapeutique	- **ISRS et IRSNA : aucun bilan paraclinique nécessaire sauf si antécédents particuliers.** - Imipraminique : **ECG, bilan ophtalmologique (**en cas de risque de glaucome à angle fermé), **bilan rénal, bilan hépatique ± EEG** si atcds d'épilepsie. - Agomélatine : **bilan hépatique** (réglementaire). - Usage des IMAO : à réserver au spécialiste.			

SURVEILLANCE	*Efficacité*	Troubles dépressifs	→ 1/3 de réponse complète, 1/3 de réponse partielle, 1/3 de non-réponse. - Délai d'action : entre **2 et 4 semaines** (ne pas arrêter avant 4 semaines si non amélioration). - Suivi rapproché : à 1 semaine, 2 semaines, 1 mois puis 1/mois.
		Troubles anxieux	- **TOC** : . Meilleure efficacité sur les pensées obsédantes que sur les compulsions. . Délai plus long : délai de 4 à 8 semaines et réponse thérapeutique **à 10 et 12 semaines.** - **Autres troubles anxieux : entre 4 et 8 semaines.**
	Tolérance	- **Levée d'inhibition suicidaire** = levée de l'inhibition psychomotrice avant amélioration de l'humeur (discuté) : risque de passage à l'acte suicidaire → à surveiller lors des 1res semaines de traitement, risque plus important chez les sujets de moins de 24 ans. - **Virage maniaque de l'humeur** : surtout avec les tricycliques ou chez patient avec trouble bipolaire **(si la réponse est trop rapide notamment).** - **Prise de poids** possible avec la plupart des antidépresseurs. - Effets indésirables bénins à l'initiation : effets digestifs, tremblements…	
		Imipraminique	- Anticholinergique central : **troubles du sommeil, confusion.** - Anticholinergique périphérique : **sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire**… - Adrénolytique/antihistaminique centraux : **sédation, somnolence diurne, prise de poids.** - Adrénolytique périphérique : **hypotension orthostatique.** - Neurologiques : **tremblements, dysarthrie**, **épilepsie** à doses élevées. - Neurovégétatifs : **sueurs nocturnes**, **troubles sexuels, trouble de la conduction et de la repolarisation.** - Allergique/toxique : **agranulocytose**, **hépatite toxique.**
		ISRS et IRSNA	- Effets digestifs : **nausées, diarrhées, anorexie, constipation**, parfois **sécheresse buccale**. - Effets neurologiques : **tremblements, irritabilité, céphalées.** - Effets cardiaques : allongement du QT. - **Dysfonction sexuelle.** - **Hépatotoxicité** (duloxétine). - **Hyponatrémie** par **SIADH**, principalement chez le sujet âgé. - IRSNA : **HTA.** - **Syndrome sérotoninergique** par surdosage ou interaction (IMAO…) : nausée, diarrhée, tremblements, **rigidité musculaire, myoclonie, mydriase, agitation, confusion, hyperthermie, sudation, hyperréflexie, hypertension ou hypotension, tachycardie, fièvre, tachypnée, dyspnée, convulsion, coma. Risque de choc avec rhabdomyolyse et CIVD.** → **Rare, mais grave.** → **Transfert en réanimation, arrêt du médicament, hydratation et rééquilibration hydroélectrolytique, lutte contre l'hyperthermie.**
		IMAO non sélectif	- **Crise hypertensive** : risque de décès par hémorragie cérébrale ou méningée. - Anticholinergiques : **sueurs, tremblements, sécheresse buccale, hypotension artérielle**… - **Hépatotoxicité.** - **Polynévrite, névrite optique.** - **Interactions médicamenteuses.**
		IMAO sélectifs	- **Céphalées, troubles digestifs, vertiges.**
		Autres	- **Prise de poids :** miansérine, mirtazapine. - **Addiction** : tianeptine. - **Hépatotoxicité** : agomélatine. - **Agranulocytose** rare pour la miansérine.

NEUROLEPTIQUES

Antipsychotique = neuroleptique :
- Indiqué dans les troubles psychotiques (schizophrénie, troubles délirants persistants).
- Certains sont indiqués à visée anti-maniaque et antidépressive dans les troubles bipolaires.
- Certains sont indiqués comme thymorégulateurs.
- Ils bloquent les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques D2 dans 4 voies principales.

PHYSIOLOGIE

Voies dopaminergiques

Voie méso-limbique	= Neurones du **tronc cérébral** (aire tegmentale ventrale) se projetant vers des **structures limbiques** (noyau accumbens, amygdale, hippocampe). - Le fonctionnement excessif de ce système serait à l'origine des symptômes positifs dans les troubles psychotiques.
Voie méso-corticale	= Neurones du **tronc cérébral** (aire tegmentale ventrale) se projetant vers le **cortex préfrontal, orbito-frontal** et **cingulaire antérieur.** - Dans la schizophrénie, l'hypoactivité de cette région serait à l'origine des symptômes négatifs. Les Antipsychotiques de première génération pourraient aggraver ce processus.
Voie nigrostriée	= Neurones de la **substance noire** se projetant au **striatum** (noyau caudé et putamen). - Le blocage de cette voie par les neuroleptiques est à l'origine des symptômes extra pyramidaux, de dyskinésies, d'akathisie…
Voie tubéro-infundibulaire	= Neurones de **l'hypothalamus** se projetant sur **l'hypophyse.** - Les antipsychotiques bloquent **l'inhibition de la sécrétion de prolactine, donc donnent des hyperprolactinémies.**

PHARMACO-DYNAMIQUE

- Action principale = **anti-dopaminergique D2** :
  - Action sous-corticale sur la voie méso-limbique : action thérapeutique.
  - EI : extrapyramidaux (nigrostriée), endocriniens (tubéro-infundibulaire), aggravation du dysfonctionnement préfrontal (méso-corticale).
- **Anti-dopaminergique** sur les autres récepteurs dopaminergiques : D1, D3, D4…
- **Anti-sérotoninergique** : 5HT2A, 5HT2C…
- **Antihistaminique** : sédation, prise de poids.
- **α-adrénolytique** : sédation, hypotension, effets secondaires sexuels (trouble de l'érection et de l'éjaculation).
- **Anticholinergique** : sécheresse buccale, constipation, trouble de l'accommodation, rétention urinaire.

CLASSIFICATION

Molécules

Neuroleptique classique (1re génération)	**Chlorpromazine (**Largactil). **Cyamémazine** (Tercian). **Alimémazine** (Théralène).	**Lévomépromazine** (Nozinan)**.** **Halopéridol** (Haldol).
Neuroleptique atypique (2e génération)	**Amisulpride** (Solian). **Loxapine** (Loxapac). **Olanzapine** (Zyprexa). **Clozapine** (Leponex).	**Quétiapine** (Xeroquel). **Risperidone (**Risperdal). **Paliperidone** (Xeplion). **Aripiprazole** (Abilify).

PRESCRIPTION

Règles de prescription

Traitement d'attaque	- Choix de la molécule selon l'indication, la symptomatologie prédominante, les anciens neuroleptiques essayés… : généralement **neuroleptique atypique (2e génération)** en 1re intention. - **Voie d'administration orale** à privilégier, ou **IM** chez le patient agité ou opposant (loxapine…) - Doses rapidement progressives, posologie ajustée à l'efficacité et la tolérance.
Traitement de fond	- Privilégier une **monothérapie**, à **dose minimale efficace.** - Forme **retard IM** en cas d'inobservance, après une stabilisation du traitement per os : **palipéridone**, **rispéridone**, **olanzapine**, **aripiprazole.**
Arrêt de traitement	- Envisagé **après 2 ans** en cas de 1er épisode psychotique bref ou **après 5 ans** en cas de rechute. - Envisagé selon l'évolution clinique dans les psychoses chroniques. - Arrêt progressif.

Indications

Trouble psychotique	- **Épisode psychotique bref** (quelle que soit son étiologie). - **Trouble schizo-affectif.** - **Trouble schizophrénique.** - **Trouble délirant persistant.**
Trouble de l'humeur	- **Épisode maniaque sévère avec ou sans** caractéristiques psychotiques. - **Épisode dépressif caractérisé** avec caractéristiques psychotiques. - **Épisode mixte** avec excitation importante ou anxiété importante. - **Traitement préventif des rechutes du trouble bipolaire.**
Autres indications psychiatriques	- **Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété** de l'adulte, après échec des thérapeutiques habituelles : **cyamémazine** ou autre **neuroleptique sédatif.** - **Troubles obsessionnels compulsifs** résistants. - Trouble du comportement : **agitation psychomotrice** ou **agressivité** (toute cause, même en cas de démence = symptômes psycho-comportementaux de la démence SPCD). - **Insomnie rebelle** : alimémazine ou autre neuroleptique sédatif.

	CI	Relative	- Effet anticholinergique : **glaucome à angle fermé, HBP.** - **Allongement du QT, bradycardie < 65/min, hypokaliémie**. - **Syndrome malin des neuroleptiques** : CI à vie à la molécule incriminée et aux formes retard. - **Hypersensibilité.** - Selon la molécule : . Clozapine, phénothiazine : **antécédent d'agranulocytose toxique.** . Sultopride : **bradycardie, hypokaliémie.** . Amisulpride : **phéochromocytome.** . Phénothiazine : **porphyrie.** - **Épilepsie** (abaissement du seuil épileptogène). - Cardiaque : **arythmie, angor, hypotension orthostatique.** - **Maladie de Parkinson** : privilégier la clozapine. - **Insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique** ou **rénale.** - **Grossesse/allaitement.** - **Sevrage** à **l'alcool** (privilégier le tiapride), aux **barbituriques** ou aux **benzodiazépines.** - Olanzapine, clozapine : **diabète** ou **intolérance au glucose.**
	Interaction médicamenteuse		- Baisse de l'absorption : **anti-acides oraux.** - Augmentation du catabolisme par induction enzymatique : **carbamazépine, rifampicine**… - Diminution du métabolisme par inhibition enzymatique : **cimétidine, paroxétine, fluoxétine**… - Potentialisation des effets anticholinergiques : **anticholinergique, antiparkinsonien, tricyclique**… - Antagonisme des récepteurs dopaminergiques **: L-dopa, agonistes dopaminergiques**…
	Bilan pré-thérapeutique		- Clinique : antécédents cardiovasculaires, grossesse/allaitement, périmètre abdominal, IMC, PA. - Bilan biologique : **NFS, iono, bilan rénal, bilan hépatique complet, glycémie veineuse à jeun, bilan lipidique, prolactinémie** + **β-hCG** chez la femme en âge de procréer. - **ECG** (avant et sous traitement) : systématique, recherche de trouble du rythme ou d'allongement du QT. - **EEG** non systématique : discuté si atcds d'épilepsie ou traitement très épileptogène (clozapine…)
SURVEILLANCE	Efficacité		- Régression des symptômes lors du traitement d'attaque, sans rechute sous traitement d'entretien.
	Tolérance		- **Neuroleptique de 1re génération** : effets secondaires **extrapyramidaux** et **neurologiques** surtout. - **Neuroleptique de 2de génération** : effets secondaires **métabolique** surtout = prise de poids, diabète, dyslipidémie (olanzapine, clozapine, quétiapine) ou hyperprolactinémie (rispéridone, amisulpride). - **Clozapine** : **abaissement du seuil épileptogène, agranulocytose, constipation** voire **pseudo-occlusion, diabète, myocardite.** ➝ Symptômes extrapyramidaux et neurologiques : **halopéridol** et **rispéridone** surtout.
EFFETS SECONDAIRES	*Psy*		- **État d'indifférence motrice** : passivité, émoussement affectif, repli, désintérêt ➝ ↘ posologie ou changer de TTT. - **Sédation gênante** ➝ ↘ la posologie ou changer de traitement. - **Épisode dépressif post-psychotique** : trouble comorbide ou effet du traitement ➝ prescription d'**antidépresseur.** - **Syndrome confusionnel** : surtout en cas d'association médicamenteuse et chez le sujet âgé.
	Neurologique		- **Crise d'épilepsie iatrogène** (diagnostic d'élimination) : surtout avec la clozapine. - ↗ du **risque d'AVC** chez le sujet âgé dément avec un traitement prolongé par **rispéridone** ou **olanzapine.**
		Dystonie/ dyskinésie aiguë	= A l'instauration du traitement ou changement de dose : **contracture musculaire.** - Céphalique surtout : **trismus, protraction linguale**, **contracture orale/péri-orale, trouble de déglutition, blépharospasme, crise oculogyre.** - Corporel : **opisthotonos, torticolis.**
			CAT : - **Correcteur anticholinergique** IM ou oral : **tropatépine** (Lepticur®), pas d'emblée. - Ajustement du traitement neuroleptique.
		Syndrome parkinsonien	- À prédominance **akinéto-hypertonique.**
			CAT : - Modification de posologie, passage à un neuroleptique atypique. - **Correcteur anticholinergique** oral : **tropatépine** (Lepticur®).
		Syndrome hyperkinétique	- **Akathisie** : incapacité à garder une position, sensation angoissante d'impatience. - **Tasikinésie** : déambulation anxieuse avec besoin incoercible de mouvement.
			CAT : - **β-bloquant non cardiosélectif** (propranolol) ou **benzodiazépine** (clonazépam).
		Dyskinésie tardive	= **Mouvements anormaux**, involontaires, répétitifs, incontrôlables de la face (**mastication**), ou plus rarement du corps (**balancement, choréo-athétose**) : parfois **irréversible.** - Survenue imprévisible après **3 mois** de traitement (voire 1 mois chez le sujet âgé).
			CAT : - **Tétrabénazine**, modification de la molécule. ➝ Contre-indication aux **correcteurs anticholinergiques** (risque d'aggravation).
	Endocrino-métabolique		- **Prise de poids** (↗ appétit, sédation ↘ métabolisme basal, ↗ leptine) : + 5 à 10 kg en moyenne. - **Diabète** ou **intolérance au glucose** : substituer le traitement, réduire la posologie. - **Troubles lipidiques** : **hypertriglycéridémie**, **hypercholestérolémie.** - **Hyperprolactinémie** (↗ < 100 ng/mL) : **gynécomastie** avec **galactorrhée**, **aménorrhée, impuissance, baisse du désir ou de l'excitation sexuelle.**

		Surveillance	En bilan préthérapeutique puis : - **Poids, IMC, périmètre abdominal** à 1 mois, 3 mois puis **tous les 3 mois.** - **ECG**, **glycémie à jeun** et **PA** à 3 mois puis **1/an.** - **Bilan lipidique** à 3 mois puis **tous les 5 ans.**
	Cardio-vasculaire	**Allongement du QT**	- Risque de **torsades de pointes, FV** et **mort subite.** ➔ QTc (= QT/√RR) **> 450 ms chez l'homme ou 470 chez la femme : à considérer comme anormalement élevé**.
	Neuro-végétatifs	Anti-cholinergique	- **Sécheresse buccale** ➔ peut être améliorée par l'**anétholtrithione.** - **Constipation**, voire **pseudo-occlusion** (clozapine). - **Rétention urinaire.** - **Tachycardie**. - **Syndrome confusionnel.** - **Troubles d'accommodation**, **GAFA**. - **RGO**, **troubles de déglutition avec fausses routes.**
		Adrénolytique	- **Hypotension orthostatique**. - **Dysfonction sexuelle.**
	Hépatique	- **Hépatite cholestatique.**	
	Allergique/ toxique	- **Agranulocytose** : tous, surtout sous clozapine ➔ **NFS** : **1 fois/semaine** pendant **18 semaines**, puis **1/mois.** - **Allergie, photosensibilisation.** - **Dépôts pigmentaires rétiniens et cristalliniens** voire **cataracte.**	
	Syndrome malin des neuroleptiques	C	Début **rapidement progressif** : - **Hyperthermie** à 40-41°. - **Rigidité extrapyramidal.** - **Tachycardie**. - **Troubles de la vigilance**. - **Sueurs** profuses. - **Hypotension artérielle**. - **Troubles cardiorespiratoires**. - Possibles **convulsions.** ATTENTION : Une hypothermie < 36 °C est aussi possible selon le Collège de Psychiatrie.
		Bio	- **Hyperleucocytose** > 15 G/L à PNN, **hypernatrémie**, **hyperkaliémie**, ↗ **CPK**, **LDH**, **ALAT/ASAT.**
		TTT	➔ Transfert urgent en réanimation et arrêt du médicament concerné. - TTT non spécifique : **réhydratation, lutte contre l'hyperthermie, correction électrolytique.** - **Bromocriptine** et **amantadine** (agonistes dopaminergiques) + **dantrolène** (myorelaxant). - Suite : CI aux neuroleptiques retard, réintroduction d'un neuroleptique controversée.

ANXIOLYTIQUES

- Indiqués en cas de manifestations anxieuses intenses et invalidantes.
- **Benzodiazépines** : classe principale, 22 molécules disponibles.
- Anxiolytiques non benzodiazépiniques : **carbamate**, **antihistaminique, azapirone**, **β-bloquant, etifoxine, captodiamine**…
- Autres psychotropes à action anxiolytique : **neuroleptique sédatif** (en courte durée), **antidépresseur.**

PHYSIO	**GABA**	= **Acide γ-amino-butyrique** : neurotransmetteur inhibiteur, répartition ubiquitaire dans 40 % des synapses.

PHARMACOLOGIE	**Benzo-diazépines**	½ vie courte = 4-8 h	- **Oxazépam** (Seresta®) = métabolite final de nombreuses benzodiazépines.
		½ vie intermédiaire = 10-20 h	- **Lorazépam** (Temesta®). - **Alprazolam** (Xanax®). - **Bromazépam** (Lexomil®). - **Clonazépam** (Urbanyl®).
		½ vie longue = 30-150 h	- **Prazépam** (Lysanxia®). - **Diazépam** (Valium®).
		Action	- **Liaison aux récepteurs couplés au GABAA** ➔ ↘ hyperexcitabilité neuronale. - Effets : **anxiolytique**, **sédatif**, **anticonvulsivant**, **myorelaxant**, **amnésiant**, **orexigène.** - Voie orale, IV (sous surveillance respiratoire) ou IM (si patient non observant). - Lipophile, catabolisme hépatique, faible inducteur enzymatique, élimination urinaire.
	Azapirone	**Buspirone** Buspar®	= Action sérotoninergique sur les récepteurs 5HT1A. - Anxiolytique d'action retardée (> 1 semaine) et inconstante. - Sans risque de dépendance.

	Anti-histaminique	**Hydroxyzine** Atarax®	- Anxiolytique moins fort que les benzodiazépines, dépendance moins marquée. - Efficacité rapide dès la 1re prise. - Effets indésirables : **anticholinergiques, allongement du QT.** - Anxiolytique de choix chez l'enfant. - Sans risque de dépendance.
	β-bloquant	**Propranolol** Avlocardyl® **Métoprolol**	- Action adrénergique périphérique : **effet anxiolytique non psychiatrique**, surtout utile pour les manifestations cardiovasculaires associées aux états émotionnels. - Efficacité rapide dès la 1re prise. - Sans risque de dépendance.
PRESCRIPTION	Règles de prescription		- Durée maximale de prescription de **4 à 12 semaines.** - Début à la posologie la plus faible efficace. - Ne pas associer 2 anxiolytiques. - Chez les plus de 65 ans : posologie divisée par deux et réévaluation médicale obligatoire au bout de 4 semaines. - Arrêt du traitement **progressif**, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois. - PEC spécialisée du sevrage si : troubles psychiatriques sévères associés, dépendance à d'autres produits, association à d'autres psychotropes ou insomnie rebelle.
	Indications		- **Traitement symptomatique des manifestations anxieuses intenses ou invalidantes.** - **Troubles de l'humeur** : traitement adjuvant possible en début de traitement (prévention de la levée d'inhibition).
		+ Benzo-diazépine	- **Sevrage alcoolique** : manifestations anxieuses, prévention du DT et des crises d'épilepsie. - **Anticonvulsivant** : préventif de récidive, curatif des états de mal épileptiques. - **Myorelaxant** : en anesthésiologie et rhumatologie. - Douleur neuropathique.
	Contre-indication absolue	Benzo-diazépine	- **Insuffisance respiratoire sévère.** - **Insuffisance hépatique sévère** (sauf oxazépam). - **Syndrome d'apnée du sommeil** non appareillé par PPC. - **Myasthénie.**
	Contre-indication absolue		- **Buspirone** : **association à un IMAO** (syndrome sérotoninergique). - **Hydroxyzine** : stade précoce de grossesse, **glaucome à angle fermé, adénome prostatique, QT long.** - **Bétabloquants** : BPBO et asthme, insuffisance cardiaque non contrôlée, choc, BAV2 ou 3 non appareillé, angor de Prinzmetal, maladie des sinus, bradycardie, Phénomène de Raynaud, phéochromocytome, hypotension, insuffisance hépatique sévère, prédisposition à l'hypoglycémie.
	Contre-indication relative		- **Grossesse et allaitement : privilégier l'oxazépam.** - **Insuffisance rénale et hépatique** : privilégier **l'oxazépam** en cas d'insuffisance hépatique. - Antécédent de réaction paradoxale.
	Bilan pré-traitement		- **Non indispensable.** - Si besoin : **bilan hépatique…**
SURVEILLANCE	EI	Benzodiazépines	- **Sédation** : somnolence diurne, asthénie, sensation vertigineuse, altération de la vigilance. - **Troubles cognitifs** : troubles mnésiques, altération des capacités de réaction. - **Syndrome confusionnel** possible chez le sujet âgé. - **Troubles du comportement** : effet désinhibiteur (favorisés par l'alcool). - **Actes automatiques amnésiques** : chez les patients impulsifs, possibles actes médico-légaux. - **Rebond de l'anxiété ou de l'insomnie** à l'arrêt du traitement. - **Réaction paradoxale** : agitation et agressivité. - **Chute et risque de fracture** (chez les personnes âgées). - **SURDOSAGE : dépression du système nerveux** somnolence voire coma => antidote **Flumazénil** (Anexate®).
			Pharmaco-dépendance : - FdR : demi-vie courte, posologie élevée, antécédent de dépendance, escalade des doses, traitement prolongé. - **Syndrome de sevrage** : anxiété, tension musculaire, insomnie, cauchemars, labilité thymique, impression de déréalisation (voire onirisme), convulsions.
			Réaction paradoxale = **Augmentation paradoxale** de **l'anxiété**, de **l'agressivité**, avec **agitation**, **confusion, désinhibition**, voire **convulsions**. - Favorisée par l'alcool, l'agitation et l'agressivité.
			- Buspirone : **nausées et céphalées** fréquentes en début de traitement (disparition spontanée). - Hydroxyzine : **sédation, effet anticholinergique** associé, **allongement du QT.** - **Réaction allergique.**

HYPNOTIQUES

Hypnotique = induction du sommeil (état proche du sommeil physiologique) : proche des anxiolytiques.
- **Benzodiazépines.**
- **Apparentés benzodiazépiniques (médicaments dits « en Z »)** : activité **agoniste spécifique de l'unité α 1 du récepteur GABA-1.**
- **Antihistaminiques.**

CLASSIFICATION	Benzodiazépines	**Loprazolam** Havlane® **Lormétazépam** Noctamide®	- **Diminution de la latence d'apparition du sommeil.** - Privilégie les **stades de sommeil lent superficiel** aux stades de sommeil lent profond et paradoxal. - Prescription de flunitrazépam limitée à 14 jours avec dispensation tous les 7 jours (addictif).
	Apparentés benzo-diazépiniques	= 2 molécules, d'action hypnotique plus spécifique : . **Zolpidem** (Stilnox®) : demi-vie plus courte. . **Zopiclone** (Imovane®). ➝ Meilleur respect de l'architecture du sommeil.	
PRESCRIPTION	Indication	- **Insomnie aiguë.** - **Insomnie réactionnelle.** ➝ Une insomnie chronique n'est pas une indication d'hypnotiques.	
	Contre-indication	Zolpidem/ Zopiclone	- **Grossesse, allaitement.** - **Enfant < 15 ans.** - **Insuffisance respiratoire sévère.** - **SAOS non appareillé par PPC.** - **Insuffisance hépatique ou rénale**. - **Myasthénie.** - Hypersensibilité. - Intolérance génétique au galactose. - Déconseillé en association avec d'autres dépresseurs du SNC.
		- Tout hypnotique potentiellement dépresseur respiratoire : insomnie avec SAOS non appareillé.	
	Règles de prescription	- Bilan préthérapeutique : interrogatoire et clinique à la recherche de contre-indications. - Durée limitée : . Maximum 4 semaines (incluant la période de sevrage). . Dates d'arrêt notifiée et consignée dans le dossier. . Non renouvelable. - Zolpidem sur ordonnance sécurisée. - Pas d'association le soir avec un autre hypnotique ou anxiolytique. - Toujours donner les règles d'hygiène du sommeil et les mesures comportementales.	
	Surveillance	- Efficacité : régression des troubles du sommeil.	
		Zopiclone/ Zolpidem	- **Amnésie antérograde.** - **Somnolence diurne résiduelle** (zopiclone surtout). - **Hallucinations hypnagogiques** (zolpidem surtout). - **Sensations vertigineuses, cauchemars, agitation nocturne.** - **Syndrome confusionnel** chez le sujet âgé. - Risque de **tolérance** et de **dépendance.**

THYMORÉGULATEURS

Thymorégulateur = stabilisateur de l'humeur : ↘ fréquence, durée et intensité des épisodes thymiques.
- **Sels de lithium** (Teralithe®) : à libération immédiate (250 mg) ou prolongée (400 mg).
- **Antiépileptiques :** . **Valproate** (Depakote®) et **valpromide** (Dépamide®).
. **Carbamazépine** (Tegretol®).
. **Lamotrigine** (Lamictal®).
- **Neuroleptiques atypiques** : . **Rispéridone** : traitement curatif des épisodes maniaques uniquement.
. **Aripiprazole**, **olanzapine** : traitement curatif et préventif des épisodes maniaques.
. **Quétiapine** : traitement curatif et préventif des épisodes maniaques et dépressifs.

PRESCRIPTION

Règles de prescription	- En 1re intention : **lithium** ou **valproate** selon le terrain. - En 2de intention : **carbamazépine, lamotrigine, antipsychotique de 2de génération.** - Choix selon : . **Terrain** : *Adolescente ou femme en âge de procréer : **CI du valproate**. *Patient suicidaire, antécédent de tentative de suicide : privilégier le lithium. . **Observance** : lithium à éviter si mauvaise observance. . **Polarité** de l'épisode : maniaque ou dépressif. . **Forme clinique** : cycle rapide, dysphorique… - Augmentation progressive de posologie. - **Contraception efficace** chez la femme en âge de procréer. - Durée du traitement : **au long cours.** - Ne pas arrêter brutalement : risque très élevé de **rechute** et de **récidive.** - Suivi de l'efficacité : épisodes thymiques et leur intensité (± **diagramme de l'humeur**).
Indication	- **Trouble bipolaire** : . Traitement curatif de l'épisode maniaque ou dépressif caractérisé. . Traitement préventif de la rechute. - **Trouble schizo-affectif** : Traitement préventif de la rechute.

LITHIUM

- Prise orale, absorption digestive rapide, demi-vie = 18-30 h, excrétion rénale en compétition avec le Na+.
- Fourchette thérapeutique étroite : . **0,5 à 0,8 mEq/L** en cas de forme à libération immédiate.
. **0,8 à 1,2 mEq/L** en cas de forme à libération prolongée.

Contre-indication absolue		- **Insuffisance rénale** même modérée **: DFG < 85 ml/min.** - **Déplétion hydro-sodée** ou **hyponatrémie.** - **Régime sans sel ou peu salé.** - **Coronaropathie sévère.** - **Insuffisance cardiaque instable.** - **Association aux diurétiques.** - **Allaitement.**
Contre-indication relative		- **HTA.** - **Épilepsie.** - **Hypothyroïdie.** - **Grossesse au 1er trimestre** : risque de **cardiopathie congénitale d'Ebstein.**
Interactions		- ↗ lithémie : **AINS, diurétique, IEC, ARA2.** - ↘ lithémie : **théophilline, corticoïdes, mannitol.** - Augmente le risque de **syndrome malin des neuroleptiques** et de **syndrome sérotoninergique.** - Augmente le risque de neurotoxicité en association à l'halopéridol ou à la carbamazépine.
Bilan préthérapeutique		- Bilan biologique : **NFS, glycémie à jeun, ionogramme** avec **calcémie, bilan rénal complet** avec **créatininémie, urée**, DFG, **protéinurie et glycosurie**, **bilan hépatique, bilan thyroïdien** (TSH) ± **β-hCG** chez la femme en âge. - **ECG.** - **EEG** si antécédent de comitialité.
Instauration		- **Dosage de la lithémie** (prélèvement le matin, 12 h après la dernière prise) : tous les 5 jours jusqu'à lithémie efficace, stable et en zone thérapeutique sur 3 dosages successifs, puis tous les mois pendant 3 mois puis **tous les 6 mois**.
Surveillance		- **Lithémie** à chaque changement de posologie, en cas d'épisode dépressif ou maniaque et en cas de risque de surdosage ou de suspicion d'intoxication. - **Lithémie**, **bilan rénal** et **bilan thyroïdien tous les 6 mois.** - **Calcémie** et **ECG tous les ans.**
Effets secondaires	Neurologique	- **Tremblements**, **asthénie, passivité, trouble cognitif** (mémoire, concentration), signes extrapyramidaux.
	Endocrinien	- **Prise de poids.** - **Hypothyroïdie**, **goître.** - **Hypercalcémie**, **hyperparathyroïdie.**

ANTIÉPILEPTIQUE		Rénal	- **SPUPD.** - **Néphropathie tubulo-interstitielle.** - **Syndrome néphrotique** (glomérulonéphrite extramembraneuse).		
		Digestif	- **Nausée, dysgueusie (goût métallique), diarrhée, gastralgie.**		
		Cardiaque	- **Trouble de conduction**, **trouble de repolarisation**, **myocardite.**		
		Biologie	- **Hyperleucocytose** avec **lymphopénie.**		
		Cutané	- **Acné**, **psoriasis**, **alopécie, rash cutané, prurit.**		
		Intoxication au lithium	**= Surdosage** ou **association médicamenteuse** (IEC, AINS, diurétique, cycline), **insuffisance rénale, déshydratation, régime désodé, pathologie infectieuse.** - Neurologique : **syndrome cérébelleux** (tremblements, dysarthrie, ataxie), **confusion, somnolence, myoclonies, hypertonie pyramidale, hypoventilation centrale, convulsions, encéphalopathie.** - Digestifs : **nausées, vomissements, diarrhée.** - Cardiaque : **trouble de conduction.** - Rénal : **insuffisance rénale fonctionnelle** par déshydratation.		
			TTT	- Traitement symptomatique : réhydratation, intubation si besoin, antiépileptique si convulsions**.** - **Lavage gastrique** si patient conscient (non carbo-adsorbable). - **Diurèse saline.** - **Hémodialyse** si coma, convulsion ou insuffisance rénale sévère.	
	Pharmacologie	- Prise orale, métabolisme hépatique et élimination rénale. - Carbamazépine : **inducteur enzymatique.**			
	Molécule	**Valproate**		**Carbamazépine**	**Lamotrigine**
	Contre-indication absolue	- **Hépatite aiguë/chronique.** - **Atcd personnel ou familial d'hépatite sévère.** - Porphyrie hépatique. - Hypersensibilité. - **Grossesse.** - **Allaitement.**		- **BAV.** - Porphyrie aiguë intermittente. - **Antécédent d'aplasie médullaire.** - **Association aux IMAO** (attendre 14 jours après arrêt des IMAO). - Hypersensibilité. - Grossesse et allaitement.	- Hypersensibilité. - Antécédent de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell avec la lamotrigine.
	Contre-indication relative	- Association à la lamotrigine.		- **Insuffisance hépatique sévère.** - **Glaucome à angle fermé.** - **Adénome de prostate.**	- Antécédent d'allergie ou d'éruption cutanée avec d'autres anti-épileptiques.
	Interactions	- ↘ valproate : **méfloquine, millepertuis.** - Risque de **syndrome de Lyell** avec la lamotrigine. - Interaction avec neuroleptiques, antiépileptiques, alcool.		→ Très nombreuses. - ↗ carbamazépine : macrolide, inhibiteur calcique, isoniazide, valproate. - ↘ carbamazépine : phénobarbital, phénytoïne, théophylline. - ↘ concentration : oestroprogestatif, valproate, clonazépam, halopéridol. - ↗ concentration : phénytoïne, clomipramine.	- ↗ lamotrigine : valproate. - ↘ lamotrigine : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, contraceptifs oraux.
	Effets indésirables	- **Nausées, vomissements.** - **Diarrhée.** - **Confusion, somnolence, tremblement, hypotonie.** - **Signes extrapyramidaux.** - **Hépatite médicamenteuse.** - **Hyperammoniémie, risque d'encéphalopathie.** - **Hypofibrinogénémie.** - **Cytopénie.** - **Alopécie.** - **Hyponatrémie.**		- **Confusion, somnolence, vertiges, ataxie, céphalées.** - **Nausées, vomissements.** - **Hépatite médicamenteuse.** - **Cytopénie.** - **Rash cutané, syndrome de Lyell.** - **Effet anticholinergique.** - **Hyponatrémie.** - **Prise de poids.**	- **Nausées, vomissements, diarrhées, xérostomie.** - **Agressivité, irritabilité, céphalées, somnolence.** - **Hépatite médicamenteuse.** - **Cytopénie.** - **Éruption cutanée bénigne transitoire** ou **grave** (**Stevens-Johnson, Lyell**). - **Diplopie, vision floue.** - **Arthralgies.**
		Risque de surdosage	- Manifestations : **coma calme, hypotonie musculaire, hyporéflexie, myosis, bradypnée, acidose métabolique, hypotension, collapsus.** - TTT : **évacuation gastrique, diurèse efficace**, voire **épuration extrarénale.**		

	Précautions	Valproate et dérivés	= Tératogène : risque élevé de **trouble grave du développement** (40 %) et de **malformation congénitale** (10 %). - Ne doit pas être prescrit aux adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives. - Initiation et suivi par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire. - **Contraception** obligatoire.
		Lamotrigine	- Augmentation très progressive des doses (risque cutané).
	Surveillance		- Bilan préthérapeutique : **NFS, bilan hépatique** avec **TP ± β-hCG** chez la femme en âge de procréer. - Suivi : **NFS** et **bilan hépatique** avec **TP** tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois. - Dosage possible pour surveiller l'observance et la dose efficace.

PSYCHOSTIMULANTS

Psychostimulant : stimulation de l'attention, amélioration de la vigilance/difficulté d'endormissement, effet anorexigène, stimulation du système cardiovasculaire.
- **Amphétamines** et **dérivés amphétaminiques** = **méthylphénidate.**
- **Modafinil** (métabolite actif de l'adrafinil).
➜ Le méthylphénidate et le modafinil sont les principaux utilisés en thérapeutique.

METHYLPHENIDATE	= **Inhibiteur de la recapture de la dopamine** et **de la noradrénaline**, notamment au niveau de la **formation réticulée** et au niveau **cortical** : à libération immédiate (Ritaline® : durée d'action de 3 h) ou prolongée (Ritaline LP®, Concerta LP®… durée d'action de 6 à 10 h). - Pharmacocinétique : prise orale, important effet de 1er passage hépatique, métabolisme hépatique, élimination rénale.	
	Indication	- **Trouble de l'attention/hyperactivité** de l'enfant **> 6 ans** en 2de intention. - Traitement alternatif de la **narcolepsie** ou de **l'hypersomnie idiopathique** en cas d'échec du modafinil.
	Contre-indication absolue	- Hypersensibilité. - Valvulopathie. - Insuffisance cardiaque. - Trouble du rythme cardiaque non contrôlé. - Hypertension sévère non contrôlée.
	CI relative	- **Grossesse.**
	Interactions	- IMAO (délai de 15 jrs), antidépresseurs tricycliques, agents vasoconstricteur par voie orale de type phényléphrine ou pseudoéphédrine ou par voie nasale de type naphazoline (risque de crise hypertensive).
	Prescription	- **Prescription initiale réservée aux médecins hospitaliers** (pédiatre, pédopsychiatre, psychiatre, neurologue), réévaluée et renouvelée chaque année par le spécialiste hospitalier. - Prescription **limitée à 28 jours** (stupéfiant). - Renouvellement d'ordonnance mensuel possible par tout médecin. - Généralement non prescrit durant les vacances scolaires et parfois pendant le weekend. - Bilan préthérapeutique : **consultation cardiologique** (**ECG, ETT**) en cas d'antécédents personnels ou familiaux de pathologie cardiovasculaire. - **Produit dopant** (prévenir les sportifs).
	Effets indésirables	- Neuropsychique : **céphalée, nervosité, insomnie** (difficultés d'endormissement)**, pharmacopsychose** (très rare). - Digestif : **nausées, douleurs abdominales**, **anorexie** passagère au début du traitement (le midi). - Cardiovasculaire : **tachycardie, palpitations, HTA.** - Musculo-squelettique : **ralentissement staturo-pondéral, crampes, arthralgies.** - Hématologique : **cytopénie.** - **Réaction anaphylactique.**
MODAFINIL	= **Psychostimulant, augmente la transmission dopaminergique (non amphétaminique** via un effet **α 1-adrénergique cérébral) :** Mododial®. - Pharmacocinétique : 60 % de liaison aux protéines, inducteur enzymatique, élimination rénale.	
	Indication	- **Narcolepsie** : efficace sur les accès de sommeil diurne seulement (cataplexie traitée par tricyclique). - **Hypersomnie idiopathique.**
	CI absolue	- Hypersensibilité, allaitement.
	CI relative	- Grossesse. - Adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal.
	Interaction	- Inactivation des contraceptifs oraux et de la ciclosporine.
	Prescription	- **Prescription initiale réservée aux médecins hospitaliers** (neurologue, pneumologue, spécialiste du sommeil), évaluation et renouvellement annuel par le médecin hospitalier. - **Bilan cardiovasculaire (interrogatoire) avec ECG** avant traitement. - **Produit dopant** (prévenir les sportifs).

	Effets indésirables	- Neuropsychique : **céphalées, nervosité, insomnie, confusion, dyskinésie, troubles visuels.** - Digestif : **nausée, anorexie, sécheresse buccale.** - Cardiovasculaire : **tachycardie, palpitation, HTA/hypotension artérielle.** - Musculaire : **myalgies.** - Hématologique : **éosinophilie, urticaire**, voire **œdème de Quincke.** - Dermatologique **(rare) : Stevens-Johnson, syndrome DRESS.**